UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1947-1948. — N° 2

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE

L'INTOXICATION PAR L'ACÉTONE

Recherches expérimentales sur le Cobaye et le Lapin

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le mercredi 22 octobre 1947

PAR

Jean-Edmond-René JAULIN

Diplômé de Médecine du Travail

Né à DEVIAT (Charente), le 20 mai 1921

Examinateurs de la Thèse

MM. DERVILLÉE, professeur ..... *Président.*
CHELLE, professeur .....
SIGALAS, professeur ..... *Juges.*
DE GRAILLY, professeur .....

BORDEAUX
IMPRIMERIE LIBRAIRIE DELMAS
6, Place Saint-Christoly, 6

1947

JAULIN (Jean-Edmond-René)

Contribution à l'étude de l'intoxication par l'acétone. Recherches expérimentales sur le cobaye et le lapin. — Bordeaux, Delmas, 1947. In-8°, 61 p.

(Thèse Médec. Bordeaux. 1947-1948. N° 2.)

JAULIN (Jean-Edmond-René)

Contribution à l'étude de l'intoxication par l'acétone. Recherches expérimentales sur le cobaye et le lapin. — Bordeaux, Delmas, 1947. In-8°, 61 p.

(Thèse Médec. Bordeaux. 1947-1948. N° 2.)

JAULIN (Jean-Edmond-René)

Contribution à l'étude de l'intoxication par l'acétone. Recherches expérimentales sur le cobaye et le lapin. — Bordeaux, Delmas, 1947. In-8°, 61 p.

(Thèse Médec. Bordeaux. 1947-1948. N° 2.)

JAULIN (Jean-Edmond-René)

Contribution à l'étude de l'intoxication par l'acétone. Recherches expérimentales sur le cobaye et le lapin. — Bordeaux, Delmas, 1947. In-8°, 61 p.

(Thèse Médec. Bordeaux. 1947-1948. N° 2.)

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1947-1948. — N° 2

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE

L'INTOXICATION PAR L'ACÉTONE

Recherches expérimentales sur le Cobaye et le Lapin

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le mercredi 22 octobre 1947

PAR

Jean-Edmond-René JAULIN

Diplômé de Médecine du Travail

Né à DEVIAT (Charente), le 20 mai 1921

Examinateurs de la Thèse

MM. DERVILLÉE, professeur ..... *Président.*
CHELLE, professeur .....
SIGALAS, professeur ..... *Juges.*
DE GRAILLY, professeur .....

BORDEAUX

IMPRIMERIE LIBRAIRIE DELMAS

6, Place Saint-Christoly, 6

1947

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN : M. DUPÉRIÉ.

ASSESSEUR : M. CHELLE.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. DENIGES, A. MANDOUL, PETGES, GUYOT,
ROCHER, ANDERODIAS, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PERY, LABAT.

PROFESSEURS :

	MM.		MM.
Clinique médicale	DUPÉRIÉ.	Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS
id.	CREYX.	Médecine expérimentale	AUBERTIN.
Clinique chirurg. et gynécol.	CHARRIER.	Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX.
Clinique chirurgicale	PAPIN.	Clinique chirurg. inf. et orthop.	LOUBAT.
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE.	Clin. des maladies infectieuses	DAMADE.
Anatomie pathol. et microsc. clin.	DE GRAILLY.	Chimie biologique et médicale	MACHEBOEUF.
Anatomie	VILLEMIN.	Physique méd. et pharmaceutique.	PIFFAULT.
Anatomie générale et histologie.	G. DUBREUIL.	Méd. col. et clin. mal. exotiques.	BONNIN.
Hygiène	PIÉCHAUD.	Clin. malad. cutanées et syphilit.	JOULIA.
Médecine légale et déontologie	DERVILLÉE.	Clin. des mal. des voies urinaires.	DARGET.
Electroradiol. et clin. d'él. médic.	N.	Clin. mal. nerveuses et mentales.	DELMAS-MARSALET.
Chimie	CHELLE.	Clin. d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Botanique et matière médicale	GOLSE.	Toxicologie et hygiène appliquée.	N...
Pharmacie	VITTE	Hydrologie thérap. et climatol.	N...
Physiologie	FABRE.	Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ.
Clin. méd. des mal. des enfants.	FONTAN.		

PERRENS (Maladies mentales). FAUGÈRE (Obstétrique).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie	DUFOUR.	Chirurgie générale	LAUMONIER
Physiologie	N.	Obstétrique	N.
Médecine générale	N.	id.	MAHON.
id.	N.	Ophtalmologie	BESSIÈRE.
id.	N.	Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
id.	BROUSTET.	Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT
id.	SARIC.	Physique médicale	REBOUL.
id.	DUBARRY.	Chimie gén. pharm. et toxicol.	CASTAGNOU
id.	TRAISSAC.	Histoire natur. pharmaceutique	GIRARD.
Chirurgie générale	N.	Pharmacie	MESNARD.
id.	MASSÉ.	id.	N.
id.	N.	Histoire natur. méd. et parasitol.	N.
id.	MAGENDIE.	Histologie	
id.	POUYANNE.	Chimie médicale	TAYEAU.

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Médecine opératoire	MASSÉ.	Pharmacie galénique	MESNARD.
Accouchements	FAUGÈRE.	Bactériologie	MOUREAU.
Puériculture	PERY.	Physiologie	Mlle ROUGIER.
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI.	Chimie biologique	BLANQUET.
Ophtalmologie	BESSIÈRE.	Parasitologie et biologie appliqu.	PAUTRIZEL.
Anatomie	RIGAUD.	Pathologie chirurgicale	VILLAR.
Chimie minérale	CASTAGNOU.	Pathologie chirurgicale	LAUMONIER.
Botanique	GIRARD.	Electroradiologie	CAILLON.
Cryptogamie	GIRARD.		

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MA GRAND-MERE

A MA MERE

En gage d'un pieux souvenir.

A MON PERE

Toute mon affection, ma gratitude et mon respect.

A MES FRERE ET SŒURS

A MA FIANCÉE

A TOUS LES MIENS

A NOTRE JURY DE THESE

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR DERVILLÉE

Professeur de médecine légale et déontologie,
Officier d'Académie.

PLAN

INTRODUCTION.

I. L'ACÉTONE :

Rappel de ses propriétés physiques et chimiques. Ses emplois industriels.

II. L'ACÉTONE : TOXIQUE ?

Quelques opinions actuelles.

III. RECHERCHES PERSONNELLES :

Idée directrice.

A. *Intoxication pulmonaire :*

a) Intoxication aiguë;

b) Intoxication prolongée : inhalations de vapeurs discontinues, mais répétées.

Pour chaque cas :

Comportement des animaux;
Examens d'urines;
Examens de sang;
Examens anatomo-pathologiques.

B. *Intoxication digestive :*

a) Intoxication aiguë;

b) Intoxication prolongée : ingestions répétées.

Pour chaque cas :

Comportement des animaux;
Examens d'urines;
Examens de sang;
Examens anatomo-pathologiques.

C. *Intoxication par voie cutanée.*

IV. COMMENTAIRES ET DISCUSSION DES RÉSULTATS.

V. CONCLUSIONS.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE

L'INTOXICATION PAR L'ACÉTONE

Recherches expérimentales sur le Cobaye et le Lapin

INTRODUCTION

Avant d'aborder l'étude du sujet que nous nous sommes proposé, je voudrais tout d'abord en fixer ses limites, montrer l'esprit dans lequel nous l'avons abordé, et faire les réserves qui s'imposent.

Dans l'exposé qui va suivre, nous avons envisagé la question de l'acétone sous l'angle un peu particulier de la médecine du travail, c'est-à-dire que nous nous sommes borné à étudier l'action biologique de l'acétone en tant que produit chimique et industriel. Nous ne nous sommes, à aucun moment, occupé de l'acétone qui prend naissance au cours des perturbations du métabolisme des sucres ou des acides gras.

Deux facteurs nous ont déterminé à nos recherches : d'abord, l'emploi de l'acétone comme solvant en quantité très importante dans l'industrie de la cellulose; ensuite, l'opinion des toxicologues français, qui considèrent ce produit comme pas ou peu nocif pour l'individu, alors que cer-

tains auteurs étrangers rapportent des cas d'intoxication professionnelle et accidentelle par l'acétone.

Pour effectuer nos travaux, nous possédions très peu de références sur lesquelles nous appuyer. Nous nous sommes donc un peu avancé à « tâtons », nous contentant de noter ce qui nous semblait le plus marquant et le plus digne d'intérêt.

Après un bref rappel des propriétés physiques et chimiques de l'acétone, ainsi que ses emplois les plus courants dans l'industrie, nous abordons immédiatement l'étude de son action physio-pathologique. Au cours de cette étude, le lecteur pourra voir : la façon dont nous avons réalisé nos expériences, le matériel employé, les différents modes d'intoxication réalisés, les résultats que nous en avons observés, et les conclusions que nous pensons pouvoir en tirer.

Il ne devra pas s'attendre à trouver dans ce travail de chiffres précis, de lois rigoureuses gérant l'action toxique de l'acétone; la précision mathématique ne peut être de mise en biologie. Il ne devra pas non plus considérer ce travail comme complet et définitif. Nous savons qu'il comporte des lacunes, que bien des rapprochements avec d'autres intoxications, avec d'autres syndromes morbides, seraient à faire. Ce n'est là sans doute qu'une ébauche de la question, mais les progrès constants de la médecine du travail, le souci de protection de l'ouvrier, feront sûrement approfondir nos recherches. Heureux seulement si nous avons pu attirer l'attention dans ce sens, et faire ainsi œuvre utile.

Déjà, à la fin du mois de juin, un premier aperçu de nos travaux sur le cobaye a été présenté par la voix de notre maître, M. le Professeur Dervillée, au IIe Congrès international de médecine légale et sociale de Bruxelles et Liége. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de toute notre reconnaissance. C'est grâce à ses conseils éclairés et à son laboratoire, généreusement mis à notre disposition, que nous avons pu effectuer ces travaux. Nos remerciements vont également à M. le Professeur de chimie médicale Chelle, qui

nous a fourni l'acétone nécessaire à nos recherches, ainsi qu'à MM. le Professeur de Grailly et le Docteur Baudrimont, qui ont bien voulu nous effectuer et nous interpréter quelques coupes d'anatomie pathologique.

Enfin, nous ne voudrions pas non plus quitter cette Faculté sans témoigner notre gratitude à tous les maîtres qui nous ont prodigué leur enseignement et permis d'acquérir les quelques connaissances médicales que nous possédons aujourd'hui.

I

L'ACETONE

Rappel de ses propriétés physiques et chimiques. Préparation. — Emplois.

L'acétone, encore appelée propanone ou diméthylcétone, de formule $CH^3 — CO — CH^3$, se présente à l'état pur comme un liquide incolore, d'odeur caractéristique et désagréable, volatil, sans résidu, facilement inflammable, neutre au tournesol, de densité 0,792 à 15°, bouillant à 56°.

L'acétone est miscible à l'eau, l'alcool, l'éther, le chloroforme. C'est un dissolvant, non seulement de nombreux produits solides minéraux et organiques, mais aussi de gaz, tels que l'acétylène et l'anhydride carbonique. L'acétone possède les propriétés générales des cétones. En présence d'iode et d'alcali, elle se transforme facilement en iodoforme, et cette propriété est mise à profit pour la déceler dans l'urine sous le nom de réaction de Lieben. On peut encore l'y déceler par la réaction de Legal, qui utilise le nitroprussiate de soude au 1/100, donnant, en présence d'acétone, une coloration rouge intense, virant au pourpre avec un excès d'acide acétique.

Préparation.

L'acétone est un des produits de la pyrogénation du bois. On peut la préparer par plusieurs procédés :

1° A partir de l'acide acétique par méthode catalytique :

$$\begin{matrix} CH^3 — COOH \\ CH^3 — COOH \end{matrix} \rightarrow H^2O + CH^2 + CH^3 — CO — CH^3.$$

2° Par décomposition de l'acétate de calcium sous l'influence de la chaleur :

$$\begin{matrix} CH^3CO - O \\ CH^3CO - O \end{matrix} Ca \rightarrow Ch^3CO - CH^3 + CO^3Ca.$$

3° Par oxydation catalytique de l'alcool isopropylique, produit obtenu en grande quantité aux U. S. A., comme sous-produit de l'industrie des pétroles.

$$CH^3 - CHOH - CH^3 + O \rightarrow H^2O + CH^3 - CO - CH^3.$$

4° Par voie biologique : fermentation de matières sucrées : amidon cuit de maïs ou de pommes de terre, sous l'action des ferments acétonobutyliques. (Ce procédé est mis en pratique en Angleterre, au Canada et en France [Usine de Melle], dans les Deux-Sèvres.)

Emplois de l'acétone.

L'acétone sert de matière première dans la préparation du chloroforme, du bromoforme, de l'iodoforme et du sulfonal. On l'utilise également pour la purification du caoutchouc et la dissolution de l'acétylène. Mais c'est surtout sa propriété de solvant des substances organiques, en particulier celluloïd, acétate de cellulose et nitrocellulose, qui lui confère son usage industriel le plus important. C'est ainsi que nous la voyons utilisée pour la fabrication de la soie artificielle par le procédé dit à l'acétone, et surtout pour la préparation des vernis et peintures cellulosiques. Pour donner une idée des quantités d'acétone employées dans cette dernière branche d'industrie, nous donnons ci-dessous quelques formules d'enduits cellulosiques empruntés à l'ouvrage de W. Main : *Enduits cellulosiques.*

Vernis cellulosiques pour papier. — Les papiers traités par ces vernis imitent le cuir et sont employés sous le nom

de papiers cuirs, dans l'industrie de l'article de Paris, de la gainerie, de la reliure.

Nitrocellulose	13 kg.
Alcool	50 kg.
Acétone	10 kg.
Huile de ricin.....	13 kg.

Apprêts pour tissus. — Vernis imprégnants.

Acétate de méthyle....	300 g.
Acétone	300 g.
Alcool dénaturé	200 g.
Benzène	200 g.
Triacétine	25 g.
Alcool benzilique.....	40 g.

Collodions. — D'usage industriel ou pharmaceutique.

Collodion acétonique du Codex anglais.

Acétone	100
Nitrocellulose	5
Essence de girofle.....	2
Acétate d'amyle	25
Acétone	50
Benzol	20

Collodion acétonique de Dorvault.

Nitrocellulose	5
Camphre	1
Acétone	100

Zapons. — Les zapons sont des vernis cellulosiques spéciaux.

Les pièces à zaponner : bois, métal ou tissus, sont trempées dans le vernis ou enduites au pistolet, puis séchées à l'étuve.

En voici deux types très riches en acétone :

Zapon ancien.

Nitrocellulose	150 g.
Acétone	1.000 g.
Acétate d'amyle....	1.000 g.
Benzine	1.000 g.

Vernis canadien.

Celluloïd clair.....	500 g.
Camphre	30 g.
Alcool méthylique....	2.500 g.
Acétone	7.000 g.
Huile de ricin.....	20 g.

Vernis acéto-cellulosiques. — Ces enduits sont plus légers, plus résistants que les enduits nitro-cellulosiques, et, de plus, ils sont moins inflammables. On les emploie pour toiles d'avions, toiles imperméables et films.

Vernis incolore.		Vernis pour films.	
Acéto-cellulose	80 g.	Acéto-cellulose	10 g.
Alcool benzylique....	40 g.	Acéthylacétate d'éthyle.	10 g.
Benzine	200 g.	Alcool	25 g.
Alcool dénaturé.....	200 g.	Benzène	25 g.
Acétone	600 g.	Acétone	40 g.

Nous arrêterons là cette énumération un peu fastidieuse de formules. Elle suffit amplement à montrer toute l'importance que l'acétone y occupe. Elle permet également de se faire une idée des différents secteurs de l'industrie où des ouvriers seront au contact de l'acétone soit liquide, soit gazeuse, et, par suite, des risques d'intoxication possible.

II

L'ACETONE : TOXIQUE ?

Connaissance actuelle sur la toxicité de l'acétone.

Que sait-on jusqu'à présent de l'action toxique de l'acétone ?

Peu de chose. Les travaux sur la question sont assez rares en France, et les connaissances, semble-t-il, limitées. Voici d'ailleurs comment Kohn-Abrest, dans son *Traité de chimie toxicologique*, résume l'action de l'acétone : « La toxicité de ses vapeurs est, comme nous l'avons constaté, négligeable, à côté de celles du chloroforme ou de la benzine. Ajoutons à ce propos que 0 g. 590 d'acétone par litre d'air ne produit sur le cobaye, même après une heure, d'autres symptômes qu'une légère excitation des glandes lacrymales. » Fabre, également dans ses *Leçons de toxicologie*, déclare : « L'acétone ne semble pas avoir occasionné d'accidents toxiques. On a constaté seulement des cas de conjonctivite et de dermatite chez les ouvriers la manipulant dans l'industrie des vernis. »

Pourtant, certains auteurs rapportent des cas d'intoxication accidentelle ou professionnelle par l'acétone. En France, M. Lelong, R. Joseph, Mlle Aboulenc et P. Cortial donnent, dans la *Presse médicale* du 8 septembre 1945, le tableau clinique de l'intoxication d'un nourrisson par ingestion d'acétone, dont voici d'ailleurs le compte rendu :

Enfant de 16 mois, en bonne santé, boit accidentellement une quantité peu importante d'acétone du commerce. Après une phase

d'agression toxique, avec vomissements et diarrhée sanglante, s'installe un état de dénutrition avec chute de poids de 4 kilos en trois mois.

L'examen radiologique met en évidence des altérations insolites de l'estomac, avec rigidité de la région centrale. Incontinence pylorique et remplissage du cadre duodénal et de la plus grande partie du grêle, quelques minutes après l'ingestion de la baryte.

Le trouble du métabolisme des hydrates de carbone est marqué par la succession de phases d'hyperglycémie et d'hypoglycémie, l'une de ces dernières ayant failli entraîner la mort dans le coma hypoglycémique.

Il s'agissait d'acétone pure à 99,5 %.

Suivent les commentaires des auteurs qui déclarent :

Cette observation se rapproche des cas communs d'intoxication par l'acétone dans l'industrie des matières plastiques et des peintures. Elle en diffère par la voie d'introduction du toxique, voie digestive, alors qu'il s'agit habituellement d'intoxication par inhalation de vapeurs d'acétone, d'où une symptomatologie digestive.

Malgré ces commentaires, nous n'avons pas pu nous procurer d'observation rapportant un cas d'intoxication professionnelle par l'acétone. Il y a déjà quelques années, le regretté Docteur Hauser, médecin du Travail à Paris, signalait seulement avoir observé, au cours de ses consultations des maladies professionnelles, certains troubles particuliers chez des ouvriers travaillant à l'acétone, et pensait à la possibilité d'une intoxication par ce produit. Il attirait l'attention sur la nécessité de recherches expérimentales, en vue d'étudier la toxicité de l'acétone.

A l'étranger, cette notion d'intoxication semble plus répandue.

G. Sack, de Fribourg, en décrit un cas en 1940, et parle à ce sujet d'état d'anesthésie et de lésions hépato-rénales. Cependant que R.-B. Elliot, dans *The Journal of the American Medi-*

cal Association de Chicago d'avril 1946, rapporte un cas d'empoisonnement aigu à l'acétone, provenant d'un plâtre synthétique utilisé pour plâtrer une jambe. Nous n'avons pas l'intention de reproduire intégralement ici toute cette observation; cependant, il est intéressant d'en résumer l'essentiel. Nous passerons sous silence l'histoire clinique de cette malade avant la pose de l'appareil, qui n'a aucun intérêt dans le tableau d'intoxication observé. L'emploi de ce plâtre synthétique était justifié par le fait qu'il est plus léger que le plâtre de Paris, et, étant destiné à être appliqué sur une jambe, à permettre plus facilement la marche. Or, l'application de ce plâtre, dont le plastifiant était de l'acétone, détermina, dans les heures qui suivirent, bien qu'on ait pris des précautions d'aération suffisante, les symptômes suivants : le soir de la pose de l'appareil, « la malade fut quelque peu stuporeuse et endormie. Pendant la nuit, son sommeil fut agité, et elle toussa beaucoup. Elle présenta également de nombreux vomissements, formés de produits couleur café. L'analyse révélait que c'était en grande partie du sang ». Le lendemain, une amélioration s'étant produite, les attelles étaient polies et enduites d'un vernis encore à base d'acétone. Cette fois, les accidents furent plus sérieux, allant jusqu'à un état voisin du coma. Les analyses d'urine qui furent faites, y décelaient la présence d'acétone, de sucre, et des traces d'albumine. Il fallut supprimer le plâtre et instituer un traitement approprié pour améliorer l'état de la malade. L'auteur signale qu'au niveau de la peau sous-jacente au plâtre, on ne notait aucune lésion de celle-ci. Voici, d'ailleurs, ce qu'il dit en substance, dans ses commentaires et sa conclusion :

Il est intéressant de rapporter ce cas, différent du cas rapporté par Story, car il n'y a pas de manifestations cutanées sous le plâtre synthétique, ce qui prouve l'opinion générale que l'acétone est surtout absorbée par voie pulmonaire. La présence d'hé-

morragie œsophagienne dans ce cas, en l'absence de corps étrangers et de traumatisme, fait penser à une manifestation toxique de l'état d'empoisonnement par l'acétone.

Nous concluons donc, que cette malade souffrait d'une intoxication aiguë par l'acétone avec acétonémie résultante et hémorragie œsophagienne due à l'inhalation importante et prolongée de l'agent solvant évaporable (acétone), employé dans le matériel du plâtre synthétique.

Si nous avons insisté sur cette observation, c'est : d'une part, que l'intoxication qui se produit par les vapeurs d'acétone s'échappant d'un plâtre synthétique de jambe peut se produire, à plus forte raison, chez des ouvriers peignant de vastes surfaces avec des enduits acétoniques; d'autre part, pour faire remarquer le fait que, malgré des voies d'intoxication différentes, Elliot, comme Lelong et ses collaborateurs, parlent de lésions gastriques et œsophagiennes, ce que nous-même nous aurons la surprise de constater dans nos expériences.

Les autres études de l'acétone que nous avons pu nous procurer ne nous donnent pas de tableau clinique de l'intoxication, et ne sont pas faites dans le but d'étudier l'action toxique de l'acétone en tant que produit chimique et industriel, mais sont des études de l'acétone et de l'acétonémie au cours des états acidosiques. Nous avons pu cependant y noter des constatations assez intéressantes, dont nous reparlerons au cours de la discussion de nos résultats.

III

RECHERCHES PERSONNELLES

Idée directrice.

Pour effectuer nos travaux, nous avons utilisé de l'acétone chimiquement pure. Nous nous sommes adressé comme animaux d'expérience au cobaye et au lapin, qui sont les animaux de laboratoire les plus maniables.

Nous avons essayé de réaliser chez eux des types cliniques d'intoxication se rapprochant le plus possible de ceux pouvant se produire dans l'industrie, à savoir : les formes aiguës, subaiguës et chroniques. Nous ferons tout de suite remarquer que nos intoxications, dites chroniques, sont plutôt des intoxications légères prolongées. Elles m'ont duré, en effet, que pendant un mois, et ne peuvent donner qu'une idée relative de ce qui se passe chez des ouvriers manipulant pendant plusieurs mois, voire plusieurs années, l'acétone.

Toujours avec l'esprit du médecin du Travail, nous nous sommes presque uniquement occupé des intoxications par voies respiratoire, digestive et cutanée, qui sont les voies les plus fréquemment en cause au cours des intoxications professionnelles.

Pour la clarté de notre exposé, nous envisagerons séparément les divers modes d'intoxication avec leurs formes cliniques. Nous commencerons par la voie respiratoire, qui nous semble présenter le plus d'intérêt du point de vue médecine du travail, puis nous passerons à la voie digestive, pour terminer très succinctement par la voie cutanée.

A. — *INTOXICATION PAR VOIE RESPIRATOIRE*

Protocole expérimental.

Le matériel que nous utilisons est très simple. Il consiste en une cuve à eau, en zinc, sur laquelle on peut placer une cloche en verre de 15 litres de volume, présentant un orifice de 4 centimètres de diamètre à sa partie supérieure. Au fond de cette cloche peut être placé un tambour grillagé, sur lequel on peut maintenir le cobaye ou le lapin au sec. Si l'on veut recueillir les urines de l'animal en cours d'expérience, on n'a qu'à le placer simplement sous la cloche, dans un cristallisoir.

Supposons donc l'animal, cobaye ou lapin, en place sous la cloche. Deux façons s'offrent à nous pour amener les vapeurs d'acétone dans l'appareil : soit chauffer l'acétone dans un ballon, et envoyer les vapeurs par l'intermédiaire d'un tube de verre; soit tout simplement suspendre dans la cloche un récipient (un couvercle de boîte de Pétri convient très bien) contenant l'acétone. Celle-ci se vaporise très facilement d'elle-même à température ordinaire, et les vapeurs lourdes tombent et envahissent progressivement l'atmosphère de la cloche. Nous avons utilisé au cours de nos expériences les deux modes d'intoxication : le premier, pour les intoxications aiguës, où nous voulions une atmosphère rapidement très riche en acétone; le second, pour nos intoxications dites prolongées. Dans tous les cas, nous avons opéré en laissant l'orifice supérieur de la cloche ouvert, l'animal vivant ainsi dans un courant de vapeur d'acétone.

Cette façon de procéder est évidemment un peu archaïque. Nous n'avons, en particulier, aucune connaissance exacte sur la teneur en acétone de l'atmosphère de la cloche. Nous savons bien la quantité d'acétone qui y est vaporisée; mais les pertes sont nombreuses. Une partie des vapeurs de dissout

dans l'eau de la cloche, une autre peut s'en aller par l'orifice supérieur. D'ailleurs, les vapeurs d'acétone, étant plus lourdes que l'air, ont tendance à tomber, et, par suite, l'atmosphère de la cloche n'est à aucun moment homogène. Au fur et à mesure que se déroule une expérience, cette atmosphère s'enrichit progressivement jusqu'à une certaine limite de saturation. Comme nous le faisons remarquer dans notre préface, il ne peut donc être question de précision. Mais ce qui nous importe, c'est la pratique.

Or, quand nous saturons rapidement l'atmosphère de la cloche avec des vapeurs d'acétone chauffée, l'animal se trouve dans une situation à peu près analogue à celle de l'ouvrier qui entre dans une étuve où viennent de sécher des pièces zaponnées, et, par suite, très riches en vapeurs toxiques. De même, quand nous laissons notre acétone se vaporiser d'elle-même, nous avons une atmosphère semblable à celle qui s'établit dans un atelier de peintures à base d'acétone. Est-il, dans ces deux cas concrets, possible de donner des chiffres précis ? On peut évidemment savoir la teneur en acétone de l'atmosphère de la pièce à un moment donné, mais celle-ci varie d'un moment à l'autre, et il est bien difficile de se baser sur ces dosages pour déterminer la quantité d'acétone qu'a pu inhaler l'ouvrier. Dans nos expériences, nous nous contenterons également de chiffres approximatifs.

a) Intoxication aiguë.

Nous avons intoxiqué par voie pulmonaire aiguë, dans des conditions susindiquées, un cobaye et un lapin. C'est-à-dire que nous avons fait vivre nos animaux dans une atmosphère saturée d'acétone jusqu'à la mort. Cette atmosphère saturée correspondrait, pour Fabre, à une teneur de 0 g. 592 par litre d'air de la cloche. Dans les deux cas, nous avons observé le comportement des animaux en cours d'intoxication; et, immédiatement après la mort, nous avons pratiqué leur

autopsie et cherché à déceler les lésions anatomo-pathologiques qui pouvaient exister.

Cobaye n° 72. — Poids : 460 g.
Intoxication le 21 février 1947.

Comportement. — L'animal est d'abord surpris par les vapeurs; il reste immobile et anxieux, puis il cherche à fuir. La respiration devient rapide et saccadée. On note un abondant catarrhe oculaire, en même temps qu'une sécrétion claire s'écoule de sa bouche et de son nez. Bientôt, l'animal commence à tituber, et, après 40 minutes d'inhalation, tombe sur le côté pour ne plus se relever. Sa respiration est alors stertoreuse, avec tirage costal important. On constate que ses pattes et son museau ont une légère teinte rosée. Au bout d'un moment, la dyspnée s'aggrave; la respiration devient plus superficielle, et le cobaye meurt au bout de 2 h. 30 d'intoxication.

Autopsie. — On pratique une incision abdominale médiane allant de l'orifice anal jusqu'aux côtes, et se divisant en deux, pour couper les cartilages costaux, parallèlement au sternum.

Le sang ne présente pas de coloration spéciale; il est rouge noirâtre. Cependant, en raison de la teinte rosée des pattes et du museau que nous avions constatée pendant l'intoxication, nous effectuons un examen spectroscopique, qui nous donne les deux bandes d'absorption classiques de l'oxyhémoglobine.

Abdomen : Le péritoine et les viscères, d'aspect extérieur et à la coupe, sont macroscopiquement normaux, tant en couleur qu'en volume. Nous notons au niveau de l'utérus de cette femelle, qui était gravide, la présence de deux fœtus voisins du terme, qui ont cessé de vivre.

La vessie est pleine d'urine. Nous prélevons cette urine, et nous effectuons sur elle les réactions de Lieben et de Gérhardt pour la recherche de l'acétone et de l'acide acétyl-acétique. Les deux réactions s'avèrent faiblement positives.

Thorax : Les poumons sont d'un blanc rosé sensiblement normal. Cependant, à la coupe, nous notons un léger état congestif : aspect dense et quelques suffusions sanguines.

Le cœur est normal.

Nous prélevons un morceau de poumon, de foie et de rein pour examen microscopique.

Examen microscopique de ces organes. — Après fixation dans le Bouin, inclusion à la paraffine et coloration à l'hématéine-éosine.

Foie : Aspect légèrement congestif : lobulation mal visible, et capillaires radiés injectés de sang.

Rein : Architecture sensiblement normale. Les glomérules paraissent peu touchés, mais l'on note quelques coagulums fibrineux et sanguins dans la lumière des tubes contournés.

Poumon : Lésions plus importantes. Desquamation de l'épithélium bronchiolaire. Infiltration lymphoïde au niveau des troncs broncho-artériels. Les cloisons interalvéolaires sont elles-mêmes épaissies et infiltrées d'éléments lymphoïdes. On note par endroit des zones d'atélectasie et des coagulums fibrineux.

Lapin n° 1. — *Poids : 2 kg.* 220.
Intoxication le 31 mai 1947.

Comportement. — Les manifestations toxiques sont plus rapides chez le lapin que chez le cobaye.

Nous avons suivi ici, à la montre, les étapes de cette intoxication.

16 h. 30 : Début d'intoxication.

16 h. 40 : Catarrhe oculaire : l'animal a les yeux humides et mi-clos; il semble sommeiller, mais sa respiration est cependant troublée. Il dilate ses narines à chaque inspiration et entrouvre sa bouche : il hume l'air.

16 h. 45 : Phase d'excitation : le lapin semble chercher l'air pur. Le catarrhe oculaire est intense, une sérosité mousseuse s'écoule également de sa bouche.

16 h. 50 : Les mouvements dé l'animal deviennent plus lourds. Son équilibre est moins bien assuré. Il semble en proie à un état de torpeur invincible.

16 h. 55 : Le lapin ne s'agite plus; on a un état voisin de la narcose : yeux fermés, résolution musculaire,

17 h. 30 : La respiration devient saccadée et irrégulière, entrecoupée de gros râles humides.

17 h. 45 : Agitation préagonique et mort.

Autopsie. — Incision comme pour le cobaye.

Abdomen : Viscères macroscopiquement normaux. L'estomac, ouvert, ne présente pas de lésions de sa muqueuse.

L'urine contenue dans la vessie nous donne des réactions de Lieben et Gérhardt douteuses.

Thorax : Aspect normal des poumons et du cœur.

Cerveau : Rien à signaler.

Examen microscopique de ces organes. — Après fixation dans le Bouin, inclusion à la paraffine et coloration à l'hématéine-éosine :

Foie : Altérations dégénératives assez accusées. Dégénérescence granuleuse ou vacuolaire.

Rein : Altérations surtout marquées au niveau des tubes contournés, où il existe des lésions de néphrose.

Poumon : Atélectasie, emphysème, infiltration inter-alvéolaire.

Résumé. — En somme, nous avons des manifestations toxiques sensiblement identiques chez le cobaye et le lapin. Le second semble toutefois plus sensible à l'action de l'acétone que le premier, puisque 1 h. 1/4 d'inhalation le conduit à la mort, alors que le cobaye résiste pendant 2 h. 30. Dans les deux cas, nous avons, après une phase de surprise, une phase d'agitation, puis une phase de torpeur, précédée de troubles de l'équilibre, et mort de l'animal. Aussi bien chez le lapin que chez le cobaye, nous avons, dès les premières minutes de l'intoxication, un catarrhe oculaire, ainsi qu'une irritation des voies aériennes supérieures intenses, avec des troubles respiratoires, qui vont en augmentant jusqu'à la mort de l'animal. L'autopsie des animaux ne nous révèle pas de lésions macroscopiques visibles. Mais l'examen anatomo-pathologique nous révèle des altérations pulmonaires notables : atélectasie, infiltration des parois alvéolaires et emphy-

sème, cependant que le foie et le rein paraissent également légèrement touchés.

b) Intoxication prolongée.

Nous avions pensé primitivement donner à ce chapitre le titre d' « Intoxication subaiguë et chronique ». Mais véritablement on ne peut pas qualifier d'intoxication chronique des intoxications qui n'ont duré que de huit jours à un mois.

Comme, d'autre part, il est difficile, entre des intoxications aiguës et chroniques, de fixer les limites des intoxications subaiguës, nous avons préféré ranger ces deux types cliniques sous la rubrique générale d'intoxication prolongée, peut-être plus vague, mais plus près de la réalité. Dans les expériences qui vont suivre, en effet, nous avons soumis nos animaux à des intoxications discontinues, de durée plus ou moins longue et répétées un plus ou moins grand nombre de fois.

Pendant toute la durée de ces expériences, nous avons noté le comportement des animaux. Chaque fois que nous avons pu avoir des urines, soit au cours, soit après chaque intoxication, nous avons cherché à y déceler les corps cétoniques, ainsi que l'albumine et le sucre. Nous avons également cherché à détecter, par analogie avec d'autres intoxications professionnelles, s'il pouvait y avoir des répercussions toxiques sur la numération globulaire et la formule sanguine. Enfin, nos animaux une fois morts, soit de leur propre mort, soit sacrifiés, nous avons procédé à leur autopsie et effectué des examens anatomo-pathologiques sur le foie, le rein et le poumon.

Voici, d'ailleurs, la technique suivie pour ces différents examens : sur l'urine, nous avons seulement effectué des recherches qualitatives. Pour dépister le sucre, nous avons employé la liqueur de Fehling; pour l'albumine, la chaleur et l'acide acétique. Quant aux corps cétoniques, nous avons surtout recherché l'acétone et l'acide acétyl-acétique par les

réactions de Lieben et de Gérhardt. La réaction de Lieben est basée sur la propriété qu'a l'acétone de donner de l'iodoforme, avec une solution iodo-iodurée du type Gram ou Lugol, en milieu alcalin, genre lessive de soude ou de potasse. Pour la réaction de Gérhardt, modifiée par Bonnamour et Imbert, on utilise le perchlorure de fer au 1/10, qui, en présence d'acide acétyl-acétique, donne une coloration rouge plus ou moins intense.

Pour nos examens de sang, nous avons effectué les numérations globulaires avec l'hématimètre de Malassez et le mélangeur de Potain, en prenant comme liquide de dilution du sérum de Hayem ou de Marcano. Nous avons fait nos formules après coloration des frottis par le May Grumwald-Giemsa, et le plus souvent par l'ématéine-éosine, qui nous permettait de mieux juger la réaction éosinophile, sur laquelle nous étions orienté. D'ailleurs, dans les tableaux que nous donnons de ces examens, nous groupons ensemble poly neutros et basos, et nous mettons à part les éosinophiles. Quant à l'hémoglobine, nous en avons jugé avec l'hémoglobinimètre de Tallqvist.

Nos examens anatomo-pathologiques ont été faits, comme dans l'intoxication aiguë, après fixation dans le Bouin, imprégnation à la paraffine et coloration à l'hématéine-éosine.

Cobaye n° 73. — Poids : 410 g.

Comportement. — Début des intoxications le 24 février. Intoxication pendant 50 minutes dans un courant de vapeurs d'acétone chauffée.

Les manifestations cliniques sont à peu près les mêmes que pour l'intoxication aiguë. Le cobaye est d'abord anxieux, puis il cherche à fuir. Sa respiration devient rapidement saccadée. On note une abondante sécrétion lacrymale. Bientôt, il commence à tituber et tombe sur le côté au bout de 40 minutes. La dyspnée est alors intense, mais peu après on arrête là l'expérience, et on place l'animal à l'air libre. Nous notons en passant que, mal-

gré l'état semi-comateux ou anesthésique (on a, en effet, un état de résolution musculaire), l'animal n'est pas insensible à la piqûre. Progressivement, sa dyspnée disparaît et bientôt il essaie de se remettre sur ses pattes, ce qu'il parvient à faire au bout de 20 minutes. Le catarrhe oculaire a alors disparu, et on remet l'animal dans sa cage 1 h. 10 après la fin de l'intoxication, dans un état d'apparence normal. Nous répétons ainsi les intoxications les 25, 26 et 27 février 1947. Chaque fois, l'animal présente les mêmes symptômes. Le 28 février 1947, nous ne faisons pas d'inhalation, car nous trouvons le cobaye plus fatigué que d'habitude. D'ailleurs, il meurt le 7 mars 1947, sans avoir subi d'autres intoxications.

Examens des urines :

COBAYE N° 73	SUCRE	ALBUMINE	CORPS CETONIQUES	
			Réaction de Gerhardt	R. Lieben
Le 24/2/47 :				
Urines émises 1 h. 30 après la fin de l'intoxication	—	—	+ +	+ +
Le 25/2/47 :				
Urines émises en cours d'intoxication 40 minutes après le début de l'intoxication	—	—	+	+
Le 26/2/47 :				
Examen des urines avant intoxication	—	—	—	±

Examens du sang :

COBAYE N° 73	Le 24/2/47 (avant intoxication)	Le 27/2/47	Le 4/3/47
Hématies	6.800.000	6.500.000	6.400.000
Hémoglobine	90 %	90 %	90 %
Leucocytes	8.100	14.000	14.880
Poly :	26 %	65 %	43 %
neutros+basos	21 %	50 %	32 %
éosinos	5 %	15 %	11 %
Monos :	74 %	35 %	57 %
Lymphos	13 %	8 %	20 %
Moyens	54 %	22 %	29 %
Grands	6 %	5 %	4 %
Monos à noyaux lobés	1 %	1 %	4 %

Autopsie (le 7 mars 1947). — Nous remarquons avant l'autopsie que le cobaye ne pèse plus que 350 grammes, c'est-à-dire accuse une chute de poids de 60 grammes depuis le début des intoxications, bien qu'on lui ait toujours donné une nourriture suffisante en qualité et en quantité.

Abdomen : A l'ouverture, nous ne notons pas de modifications du péritoine ni des viscères abdominaux. Le sang est de teinte normale.

Le foie, le rein, les surrénales et le pancréas ne présentent pas d'altérations microscopiques visibles. L'intestin et l'estomac semblent extérieurement normaux. Cependant, quand nous ouvrons l'estomac, nous avons la surprise de découvrir deux petites ulcérations : une punctiforme, de la grosseur d'une lentille; une autre, plus large (en coup d'ongle), sur la petite courbure; mais aucune n'est perforante.

Thorax, poumons et cœur macroscopiquement normaux.

Examen microscopique. — Impossible, un accident s'étant produit au cours de la préparation des pièces.

Cobaye n° 71. — Poids : 535 g.

Intoxications répétées de 2 heures par des vapeurs d'acétone se vaporisant elles-mêmes dans l'atmosphère de la cloche. La quantité d'acétone vaporisée pendant les deux heures que dure l'expérience est de 8 cm^3. Ce qui nous donnerait à la fin de l'expérience, et non compte tenu des pertes déjà signalées, une concentration en acétone de 0 g. 426 par litre d'air.

Comportement de l'animal. — Début des intoxications le 4 mars 1947. Les manifestations toxiques sont les mêmes que précédemment, mais elles apparaissent moins rapidement, l'animal ne tombe sur le côté qu'après 1 h. 50 d'inhalation du toxique. On a toujours le catarrhe, la dyspnée, les troubles de l'équilibre et de la stupeur. Là encore, quand on place l'animal à l'air libre, il reprend son état normal assez rapidement.

On renouvelle les intoxications les 5, 6, 7, 8, 10, 21, 26 et 27 mars 1947. Le comportement du cobaye au cours de chaque

intoxication et après, est toujours le même. Cependant, le 27, nous le trouvons plus fatigué que les jours précédents. Il est plus long ce jour-là, après son inhalation d'acétone de 2 heures, à recouvrer sa respiration normale et son équilibre.

Le 28 mars 1947 au matin, nous le trouvons mort dans sa cage.

Examens des urines :

COBAYE N° 71	SUCRE	ALBUMINE	CORPS CETONIQUES	
			R. Gérhardt	R. Lieben
Le 4/3/47 :				
Urines émises 2 heures après la fin de l'intoxication	—	—	+ + +	+ + + +
Le 6/3/47 :				
Avant intoxication	—	—	—	±
A la fin de l'intoxication	—	—	±	+
Le 8/3/47 :				
Pendant la première heure de l'expérience	—	—	—	+

Examens du sang :

COBAYE N° 71	4/3/47 (avant intoxication)	7/3/47	10/3/47	21/3/47	27/3/47 (veille de la mort)
Hématies	7.000.000	6.600.000	5.600.000	7.000.000	6.280.000
Hémoglobine	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %
Leucocytes	7.500	7.000	*12.000*	*17.000*	*6.800*
Poly :	78 %	66 %	69 %	78 %	75 %
neutros+basos	77 %	56 %	64 %	75 %	75 %
éosinos	1 %	*10* %	5 %	*3* %	—
Monos :	22 %	34 %	31 %	22 %	25 %
Lymphos	6 %	15 %	10 %	10 %	8 %
Moyens	13 %	17 %	19 %	11 %	15 %
Gros	3 %	1 %	2 %	1 %	2 %
Divers	—	1 %	—	—	—

Autopsie (le 28 mars 1947). — Nous remarquons là encore que le cobaye accuse à la balance 425 grammes, c'est-à-dire une chute de poids de 110 grammes depuis le début des intoxications.

Abdomen : Péritoine et viscères, d'aspect extérieur macroscopiquement normal. Mais à l'ouverture de l'estomac on note encore deux ou trois petites ulcérations punctiformes de la muqueuse au niveau du pylore.

Thorax : Poumon et cœur, rien à signaler macroscopiquement.

Examen microscopique du foie, du rein et du poumon :

Foie : Structure complètement bouleversée, travées de Remak disloquées.

Cellules hépatiques en voie de dégénérescence : Aspect de dégénérescence trouble.

Rein : Aspect peu altéré.

Certains glomérules sont un peu déformés. Au niveau des tubes contournés, on observe dans les segments intermédiaires des cellules dégénérées et desquamées.

Poumon : Infiltration lymphoïde moins marquée que dans l'intoxication aiguë. Légère atélectasie avec coagulum fibrineux.

Desquamation des bronchioles par endroit.

Cobaye n° 67. — Poids : 600 g.

Intoxications répétées de 1 heure par des vapeurs d'acétone se vaporisant sans chauffage. Il se vaporise ainsi environ 5 cm^3 d'acétone, ce qui représenterait, à la fin de l'heure, une concentration d'acétone de 0 g. 264 par litre d'air.

Comportement de l'animal. — Début des intoxications le 18 avril 1947. Nous notons encore le catarrhe oculaire et l'écoulement d'une sérosité claire par la bouche, ainsi que la dyspnée; mais nous arrêtons ici l'expérience, avant que le cobaye n'ait présenté de troubles de l'équilibre, et en particulier avant qu'il ne soit tombé sur le côté. Dès qu'il est placé à l'air libre, l'animal récupère très rapidement ses fonctions physiologiques normales. Nous répétons ainsi les intoxications les 19, 21, 22, 23, 24, 26, 28, 29 et 30 avril 1947 et les 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 13, 14, 16 et 17 mai 1947. En somme, pendant une période d'un mois, nous effectuons 24 intoxications de 1 heure.

Le cobaye ne semble pas particulièrement incommodé, il maigrit cependant un peu, puisque le 17 mars 1947, il ne pèse plus que 550 grammes. Nous le laissons ensuite au repos jusqu'au 16 juillet 1947, date où nous le sacrifions.

Examens des urines. — La recherche du sucre et de l'albumine s'avère, comme chez nos animaux précédents, toujours négative. Quant aux réactions de Lieben et de Gérhardt, nous les avons trouvées ici négatives ou douteuses, mais jamais franchement positives. On peut donc dire qu'il ne passe pas, ou très peu, de corps cétoniques dans les urines pour une intoxication de moins de 1 heure.

Examens du sang :

COBAYE N° 67	18/4/47 (avant intoxication)	21/4/47	23/4/47	29/4/47	6/5/47	17/5/47	16/7/47 Après 2 mois de repos
Hématies	5.640.000	6.000.000	6.200.000	6.200.000	5.600.000	6.400.000	6.150.000
Hémoglobine	80 %	80 %	80 %		85 %	85 %	85 %
Leucocytes	7.600	7.800	11.000	9.500	8.400	7.680	7.000
Poly :	58 %	67 %	76 %	61 %	66 %	69 %	78 %
neutros+basos	56 %	65 %	69 %	54 %	52 %	57 %	70 %
éosinos	2 %	2 %	7 %	7 %	14 %	12 %	8 %
Monos :	42 %	33 %	24 %	39 %	34 %	31 %	22 %
Lymphos	16 %	9 %	8 %	10 %	6 %	6 %	6 %
Moyens	19 %	18 %	7 %	21 %	19 %	18 %	10 %
Gros	4 %	4 %	7 %	7 %	6 %	6 %	3 %
Divers	3 %	2 %	2 %	1 %	3 %	1 %	3 %

Autopsie (le 17 juillet 1946). — Après avoir sacrifié l'animal :

Abdomen : Macroscopiquement, rien à signaler. Nous ne trouvons plus de lésions ulcéreuses de la muqueuse gastrique.

Thorax : Rien à signaler.

Examen microscopique du foie, du rein et du poumon :

Foie : Très altéré; travées de Remak plus ou moins bousculées. Les cellules présentent des phénomènes de dégénérescences caractérisés par un état vacuolaire. Au total, grosse altération dégénérative. Peut-être s'agit-il en partie de dégénérescence graisseuse ?

Rein : A peu près indemne dans ses glomérules, ses tubes contournés, son tissu conjonctif et ses vaisseaux.

Poumons : Grosses altérations, atélectasie, emphysème, infiltration interalvéolaire, sclérose péribroncho-vasculaire.

Lapin n° 3. — Poids : 1 kg. 950.

Intoxications répétées de 40 minutes par des vapeurs d'acétone, se vaporisant sans chauffage. Quantité d'acétone vaporisée à cha-

que intoxication, environ 8 cm³, ce qui représenterait, sans les pertes déjà signalées, une concentration, en fin d'expérience, de 0 g. 426 d'acétone par litre d'air.

Comportement de l'animal. — Début des intoxications le 21 juin 1947. Comme dans l'intoxication aiguë, le lapin est d'abord surpris par les vapeurs et reste immobile. Au bout de 10 minutes, apparaissent le catarrhe oculaire, la dyspnée avec sérosité mousseuse au niveau de la bouche. Enfin, après une phase d'agitation, le lapin sombre dans un état de torpeur analogue à la narcose. Nous arrêtons là l'expérience, et nous plaçons l'animal à l'air libre. Il reste un certain temps adynamique et dyspnéique, mais reprend assez rapidement son état normal. Nous répétons ainsi les intoxications les 23 et 24 juin 1947 et les 1er, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 16 et 17 juillet. Chaque fois, les manifestations observées sont identiques à la première fois. L'animal ne semble pas particulièrement affecté par ces inhalations successives d'acétone, nous notons seulement une légère baisse de poids de 170 grammes. Le 17 juin 1947, nous sacrifions l'animal et procédons à son autopsie.

Examens des urines. — Ces examens, effectués à des intervalles de temps irréguliers, n'ont jamais permis de déceler d'albumine ni de sucre. Comme chez le cobaye, nous avons trouvé des réactions de Gérhardt et Lieben plus ou moins marquées, suivant le moment où les urines étaient recueillies après les intoxications.

Examens du sang :

LAPIN N° 3	21/6/47 (avant intoxication	24/6/47	1/7/47	4/7/47	7/7/47	11/4/47
Hématies	5.680.000	5.700.000	5.800.000	5.560.000	5.430.000	5.500.000
Hémoglobine	85 %	85 %	85 %	85 %	80 %	80 %
Leucocytes	13.200	11.500	11.600	9.200	9.620	15.380
Poly :	36 %	58 %	69 %	48 %	49 %	46 %
neutros+basos	54 %	56 %	68 %	47 %		42 %
éosinos	2 %	2 %	1 %	1 %	5 %	4 %
Monos :	44 %	42 %	31 %	52 %	51 %	54 %
Lymphos	21 %	25 %	17 %	31 %	32 %	35 %
Moyens	19 %	14 %	10 %	18 %	15 %	14 %
Grands	2 %	1 %	1 %	2 %	2 %	9 %
Divers	2 %	2 %	3 %	1 %	2 %	1 %

Autopsie (le 17 juillet 1947) :

Abdomen : Rien à signaler macroscopiquement dans l'aspect extérieur des viscères.

Après ouverture de l'estomac, on peut cependant noter trois petites ulcérations étoilées sur la grande courbure. Ces ulcérations ne paraissent pas toutes de la même époque : une, notamment, paraît récente et comme taillée à l'emporte-pièce, alors que les deux autres, avec un bourrelet fibreux périphérique, semblent plus anciennes.

Thorax : Cœur et poumons normaux.

Examen microscopique du foie, du rein et du poumon :

Foie : Peu d'altération. La structure générale n'est pas modifiée. En certains territoires, on trouve un peu d'inégalité des dimensions des cellules, mais on n'observe pas dans l'ensemble de grosses lésions dégénératives.

Rein : Egalement peu altéré. Les glomérules ne présentent pas de lésions apparentes. Les tubes contournés sont bien conservés, de même que le reste du tube urinifère. Il n'y a pas non plus d'altération vasculaire, ni d'infiltration cellulaire dans le tissu conjonctif.

Poumon : Inégalité de dimension des alvéoles. Les espaces interalvéolaires sont constitués par des cloisons épaisses, dans lesquelles on trouve, en dehors des capillaires sanguins, des cellules conjonctives assez abondantes. En somme, on constate là encore de l'emphysème, de l'atélectasie et des infiltrations cellulaires interalvéolaires.

Résumé. — Ces intoxications respiratoires répétées dans des atmosphères de moins en moins riches en acétone nous montrent :

— *Au point de vue comportement des animaux :*

A chaque inhalation, des manifestations toxiques analogues à celles observées au début des intoxications aiguës.

Après répétition des intoxications, la mort ou non des animaux intoxiqués :

C'est ainsi qu'en atmosphère saturée, une inhalation de courte durée (50 minutes), mais répétée 5 ou 6 fois, suffit pour amener la mort du cobaye n° 73; alors qu'avec une concentration en acétone inférieure à 0 g. 426 par litre d'air il faut des intoxications plus longues et répétées plus souvent pour amener la mort du cobaye n° 71; qu'enfin, à moins de 0 g. 264 par litre d'air, des intoxications d'une heure répétées pendant un mois semblent presque sans action sur notre cobaye n° 67 pas plus que sur notre lapin n° 3.

Chez tous nos animaux, même chez ceux ne paraissant pas incommodés, on note un léger état de dénutrition.

— *Au point de vue élimination urinaire :*

Nous avons l'impression qu'à mesure que décroît l'intensité des intoxications; il passe moins d'acétone dans les urines. Le cobaye n° 67 et le lapin n° 3, en effet, auxquels nous faisons des inhalations de faible importance, présentent des réactions de Gérhardt et Lieben négatives ou très peu positives, alors que les cobayes n^{os} 71 et 73, qui sont soumis à des intoxications plus importantes, ont ces mêmes réactions, nettement positives, dans les heures qui suivent chaque intoxication. Jamais nous n'avons trouvé d'albumine ni de sucre.

— *Au point de vue hématologique :*

Nos examens systématiques montrent chez tous nos animaux, sauf toutefois chez le lapin, une légère réaction leucocytaire avec éosinophilie, quelles que soient l'intensité et la durée des intoxications.

— *Au point de vue anatomo-pathologique :*

Macroscopiquement, nous retiendrons surtout les lésions ulcéreuses de la muqueuse gastrique, que nous trouvons de façon très nette chez deux cobayes et sur le lapin. Seul le

cobaye n° 67 n'en présente pas, mais nous faisons remarquer que c'est lui qui a reçu les plus faibles doses de toxique, et qu'il est resté deux mois au repos après la fin des intoxications.

Microscopiquement. — Bien que nos résultats ne soient pas toujours concordants, il convient de signaler les altérations hépatiques, surtout l'aspect de dégénérescence qui se fait jour; également, les lésions de l'appareil urinaire au niveau des tubes contournés; enfin, les perturbations très marquées au niveau des poumons.

B. — *INTOXICATION PAR VOIE GASTRIQUE*

Bien que cette voie soit d'un intérêt professionnel moins important que la voie aérienne, on peut l'observer au cours de certaines intoxications accidentelles ou criminelles, et nous avons cru bon d'examiner également ce qui se passait dans ce cas, pour le comparer avec l'intoxication pulmonaire.

Protocole expérimental.

Au cours des expériences qui vont suivre, nous faisons ingérer à nos cobayes et lapins, au moyen d'une sonde métallique introduite dans l'œsophage, des doses d'acétone plus ou moins importantes et plus ou moins diluées, et que nous répétons quotidiennement, de manière à réaliser encore des intoxications de type aigu et prolongé. Comme pour la voie pulmonaire, nous avons étudié le comportement des animaux, leur élimination urinaire en composés cétoniques, leur numération et formule globulaire, ainsi que les altérations anatomo-pathologiques du foie, du rein et du poumon.

a) Intoxication aiguë.

Cobaye n° 70. — *Poids :* 575 *g.*

Comportement. — Le 25 mars 1947, ingestion de 2 cm³ d'acétone, diluée dans 2 cm³ d'eau distillée, soit environ 2 g. 80 d'acétone par kilo de poids. (On perd un peu de liquide par régurgitation de l'animal au cours de l'ingestion). Immédiatement après cette absorption forcée, l'animal est frappé de stupeur, il reste immobile et fait le gros dos. On constate un léger catarrhe oculaire et quelques râles respiratoires. Par moment, il est agité de petits frissons. Au bout de deux heures, tout semble rentrer dans l'ordre.

Le 26 mars 1947, nouvelle ingestion de 2 cm³ d'acétone étendue de moitié d'eau. Cette fois, les pertes de liquide au cours de

l'ingestion sont minimes. On note encore, immédiatement après l'absorption du toxique, de la stupeur et du catarrhe oculaire en même temps que s'établit une sorte de dyspnée hoqueteuse. L'animal paraît inquiet, il tousse par moment, en répulsant des gouttelettes d'une sécrétion qui paraît lui encombrer les voies aériennes. A chaque inspiration, il tend le museau et contracte son abdomen. Au bout d'une demi-heure, le catarrhe oculaire a à peu près cessé, mais sa respiration est toujours difficile et marquée d'un tirage abdominal intense, qui persiste encore quand nous remettons le cobaye dans sa cage (4 heures après la fin de l'expérience).

L'animal devait d'ailleurs succomber dans la nuit.

Examen des urines :

COBAYE N° 70	ALBUMINE	SUCRE	CORPS CETONIQUES	
			Gérhardt	Lieben
Le 25/3/47.				
Avant intoxication	—	—	—	—
Le 26/3/47.				
4 heures après l'intoxication	—	—	±	+

Autopsie (le 27 mars 1947). — Vraisemblablement, 12 à 15 heures après la mort du cobaye, nous pratiquons son autopsie.

Abdomen : A l'ouverture de l'abdomen, nous n'avons pas de lésions macroscopiques visibles du péritoine, ni des viscères abdominaux.

Le foie, le rein, le pancréas et les surrénales sont d'apparence normale, et leur coupe ne nous apprend non plus absolument rien.

Nous ouvrons l'estomac, qui est plein d'aliments non digérés, et nous le lavons sous un jet d'eau. On découvre alors sur la muqueuse de nombreuses ulcérations allant de la grosseur d'une tête d'épingle à celle d'une lentille. Elles sont disséminées sur toute la muqueuse. La plus importante siège sur la grande courbure; elle est circulaire, à bords réguliers et taillés à pic avec une

zone périphérique ecchymotique. Aucune de ces ulcérations n'est cependant perforante.

Thorax : Au niveau de la cage thoracique, nous ne notons pas de modifications macroscopiques des poumons ni du cœur.

Examen microscopique du foie, du rein et du poumon. — Après fixation dans le Bouin, imprégnation à la paraffine et coloration à l'hématine-éosine.

Foie : Structure bouleversée, cellules hépatiques altérées.

Rein : Pas de lésion des glomérules. Les tubes contournés paraissent cependant touchés.

Poumon : Pas de grosses lésions; sang laqué à l'intérieur des alvéoles et des vaisseaux.

Lapin n° 2. — Poids : 1 kg. 730.

Comportement. — Le 29 mai, ingestion de 4 cm³ d'acétone diluée dans 2 cm³ d'eau distillée, soit 1 g. 80 d'acétone par kilo de poids. Immédiatement après l'ingestion, l'animal semble frappé à mort. Il reste inerte, à plat ventre, le cou tendu, sa respiration est pénible. Il reste ainsi pendant 15 minutes, puis il reprend un peu de vie, et parvient à s'asseoir sur ses pattes, mais sa dyspnée persiste.

Le 30 mai 1947, 24 heures après cette unique intoxication, les troubles respiratoires n'ont pas disparu, au contraire : l'animal présente du battement des ailes du nez et ouvre la bouche à chaque inspiration comme s'il manquait d'air. Une sérosité claire, abondante, s'écoule de sa bouche et de ses narines, lui mouillant le poitrail.

Le 31 mars 1947 au matin, nous le trouvons mort dans sa cage.

Autopsie. — Vraisemblablement, 10 à 15 heures après la mort de l'animal.

Abdomen : Péritoine et viscères d'aspect normal.

Foie, rein, pancréas et capsules surrénales : Rien à signaler.

Estomac : Rempli d'aliments non digérés qu'on nettoie sous un jet d'eau.

On note, par transparence, trois taches ecchymotiques interstitielles au niveau de la grande courbure. La muqueuse gastrique est dépolie dans son ensemble, et au voisinage du pylore on observe encore plusieurs ulcérations de la grosseur d'une lentille, auréolées d'une zone hémorragique.

Thorax : Les poumons présentent au niveau de leur sommet un aspect et une consistance hépatique. Mais n'est-ce pas dû à des altérations *post mortem* ?

Le cœur est extérieurement normal.

Examen microscopique du foie, du poumon et du rein :

Foie : Présente des altérations du type de l'hépatose aiguë expérimentale : travées bousculées et dégénérescence surtout marquée dans la zone centro-lobulaire.

Rein : Présente surtout des lésions de néphrose. Ce sont les tubes contournés qui sont les plus atteints. On observe toutes les dégénérescences jusqu'à la nécrose.

Poumon : Montre des zones à peu près saines, où il existe toutefois de l'emphysème, et ailleurs des régions où l'on voit des phénomènes complexes : congestion, œdème, alvéolite réactionnelle.

Résumé. — L'ingestion d'acétone à dose relativement faible — 2 g. 80 par kilo de poids chez le cobaye, 1 g. 80 chez le lapin — détermine chez l'un et chez l'autre des manifestations toxiques d'un type sensiblement analogue. Dans les deux cas, nous aboutissons à la mort de l'animal 48 à 60 heures après l'ingestion du toxique, mort qui est précédée d'un aspect douloureux de cet animal avec des troubles respiratoires importants; 4 à 5 heures après l'ingestion, on note la présence d'acétone dans les urines. Du point de vue anatomo-pathologique, nous retiendrons surtout les lésions ulcéreuses de la muqueuse gastrique, que nous avons déjà observées dans les intoxications pulmonaires chroniques. Les autres organes, notamment le foie, le rein et le poumon, sont également touchés à des degrés divers.

b) Intoxication prolongée.

Cobaye n° 1. — Poids : 360 g.

Le 14 février 1947, première ingestion de 1 cm³ d'acétone diluée dans 2 cm³ d'eau distillée, soit à peu près 2 g. 20 d'acétone par kilo de poids. Aussitôt après l'ingestion, le cobaye est anxieux, fait le gros dos, présente du tremblement et de la polypnée. Là encore, nous notons pendant une ou deux heures que ses voies aériennes supérieures semblent encombrées de sérosités. Ses yeux sont également légèrement humides. Cependant, assez rapidement, l'animal reprend son comportement habituel. Nous renouvelons les intoxications avec des manifestations, chaque fois identiques, les 15, 17, 18, 20, 21 et 22 février 1947.

Le 26 février 1947, bien que l'animal n'ait pas eu d'intoxication depuis 4 jours, nous le trouvons adynamique et tremblotant dans sa cage, et le lendemain, 27 février 1947, il expirait sous nos yeux.

Examen des urines :

COBAYE N° 1	SUCRE	ALBUMINE	CORPS CETONIQUES	
			Gerhardt	Lieben
Le 14/2/47				
Avant intoxication	—	—	—	—
Le 15/2/47				
3 heures après la 2e ingestion	—	—	—	Faiblement +

Examen du sang :

COBAYE N° 1	Le 14/2/47 Avant intoxication	Le 26/2/47
Hématies	5.770.000	6.500.000
Hémoglobines	95 %	95 %
Leucocytes	9.300	16.000
Poly :	52 %	72 %
Neutros+basos	52 %	72 %
Eosinos	—	—
Monos :	48 %	28%
Lymphos	10 %	9 %
Moyens	34 %	16 %
Grands	4 %	3 %

Autopsie (le 27 février 1947) :

Abdomen : Péritoine et viscères, d'aspect extérieur normal.

L'estomac est plein d'aliments (c'était notre premier cobaye, et nous n'avons pas eu la curiosité de l'ouvrir).

Le foie, le rein, les surrénales et le pancréas semblent normaux à la coupe.

Thorax : Poumons et cœur, rien à signaler.

Examen microscopique du foie, du rein et du poumon. — Après fixation dans le Bouin, imprégnation à la paraffine et coloration à l'hématéine-éosine.

Foie : Lobulation moins nette que dans l'intoxication aiguë.

Au niveau des espaces de Kiernan : veine porte remplie de sang.

Capillaires radiés et artère hépatique injectée de sang.

La cellule hépatique paraît altérée et en voie de dégénérescence.

Rein : Aspect légèrement congestif; glomérules mal limités, infiltrés.

Présence de sang dans les vaisseaux de la zone corticale.

Les tubes contournés sont aussi altérés.

Poumons : Parois alvéolaires légèrement infiltrées, épithélium bronchiolaire desquamé par endroit.

Cobaye n° 69. — Poids : 485 g.

Comportement. — Le 18 avril 1947, première ingestion de 1 cm³ d'acétone diluée dans 3 cm³ d'eau distillée, soit environ 1 g. 60 d'acétone par kilo de poids. L'animal présente après l'ingestion quelques tremblements, un léger catarrhe oculaire; mais la dyspnée est peu marquée, et rapidement tout rentre dans l'ordre. Les ingestions sont répétées avec une symptomatologie toujours aussi fruste chaque jour, pendant un mois. Le cobaye n'en semble pas particulièrement incommodé, il accuse seulement à la balance une chute de poids de 80 grammes le 20 mai 1947. Nous arrêtons là les intoxications, et nous le laissons tranquille pendant 2 mois, jusqu'au jour où nous le sacrifions. Pendant tout ce temps, l'ani-

mal ne manifeste aucun trouble dans son comportement; cependant, il ne parvient pas à reprendre son poids primitif.

Examen des urines. — Les examens pratiqués à des intervalles plus ou moins rapprochés des intoxications, chaque fois que l'animal a bien voulu uriner, permettent de noter encore, quelques heures après l'ingestion du toxique, une décharge fugace d'acétone dans les urines, mais jamais d'albumine ni de sucre.

Examen du sang :

COBAYE N° 69	18/4/47 Avant intoxication	22/4/47	26/4/47	2/5/47	13/5/47	17/5/47	16/7/47 Après 2 mois de repos
Hématies	6.280.000	6.200.000	6.200.000	5.960.000	6.400.000	6.320.000	5.820.000
Hémoglobine	80 %	85 %	85 %	85 %	85 %	85 %	85 %
Leucocytes	9.800	8.400	21.800	18.000	12120	8.200	9.000
Poly :	68 %	60 %	67 %	66 %	59 %	62 %	68 %
Neutros + basos	67 %	40 %	52 %	51 %	40 %	54 %	63 %
Eosinos	1 %	20 %	17 %	15 %	19 %	8 %	5 %
Monos :	32 %	40 %	33 %	34 %	41 %	38 %	32 %
Lymphos	9 %	9 %	9 %	8 %	9 %	10 %	13 %
Moyens	20 %	25 %	17 %	21 %	25 %	23 %	15 %
Gros	2 %	4 %	5 %	4 %	4 %	3 %	2 %
Monos à noyaux lobés	1 %	2 %	2 %	1 %	3 %	2 %	2 %

Autopsie (le 16 juillet 1947). — Après avoir sacrifié l'animal :

Abdomen : Rien à signaler; nous ne notons pas d'ulcérations macroscopiquement visibles au niveau de la muqueuse gastrique.

Thorax : Rien à signaler.

Examen microscopique du foie, du rein et du poumon :

Foie : Grosses altérations du foie, travées bousculées, altérations dégénératives diverses : granuleuses, vacuolaires, etc. Cet état serait de l'ordre de l'hépatite ou de l'hépatose subaiguë : phénomènes d'hémato-macrophagie, témoins de suffusions hémorragiques.

Rein : Présente des altérations dégénératives, surtout accusées dans les tubes contournés, mais n'atteignant pas l'anse de Henlé ni les tubes excréteurs.

Poumon : Phénomènes d'atélectasie ou d'emphysème et d'infiltration cellulaire interalvéolaire.

Lapin n° 4. — Poids : 1 kg. 700.

Comportement. — Le 21 juin 1947, première ingestion de 2 cm³ d'acétone, étendue d'autant d'eau distillée, soit 0 g. 930 par kilo de poids. Immédiatement après l'ingestion, le lapin reste tapi et inquiet, comme en proie à une violente douleur. La respiration est légèrement accélérée.

Les 23 et 24 juin 1947, nouvelles ingestions et mêmes symptômes. Nous ne faisons pas d'autre intoxication jusqu'au 1er juillet 1947. Cependant, ce jour-là, nous observons que l'animal au repos est dyspnéique. L'ingestion du toxique est suivi d'une aggravation de cette dyspnée, qui persiste jusqu'au lendemain, où devant l'état très fatigué du lapin, nous ne faisons pas d'intoxication.

Le 3 juillet 1947, l'état s'étant un peu amélioré, nous lui faisons à nouveau ingérer 2 cm³ d'acétone, mais il en est très incommodé, et, le lendemain, nous le trouvons mort dans sa cage. Pendant ces 12 jours qu'a duré l'intoxication, son poids est tombé à 1 kg. 400, donc une perte de 300 grammes.

N. B. — Nous n'avons pas pu ici examiner les urines, faute d'installation pour les recueillir.

Examens du sang :

LAPIN N° 4	Le 21/6/47 Avant intoxication	24/6/47	1/7/47
Hématies	6.420.000	7.000.000	6.650.000
Hémoglobine	85 %	85 %	85 %
Leucocytes	7.100	8.000	7.200
Poly :	31 %	36 %	37 %
Neutros+basos	30 %	36 %	36 %
Eosinos	1 %	—	1 %
Monos :	69 %	64 %	63 %
Lymphos	32 %	39 %	30 %
Moyens	29 %	21 %	31 %
Grands	3 %	2 %	1 %
Monos à noyaux lobés	5 %	2 %	1 %

Autopsie (le 4 juillet 1947). — 15 à 20 heures après la mort du lapin.

Abdomen : Aspect extérieur des viscères, macroscopiquement normal.

Estomac : Rempli de matières; nombreuses ulcérations et plaques hémorragiques sur toute la muqueuse gastrique.

Thorax : Poumons et cœur, rien à signaler.

Examen microscopique du foie, du rein et du poumon :

Foie : Peu touché dans sa structure d'ensemble. Il y a peu d'inégalité cellulaire. On n'observe pas non plus de grosses altérations dégénératives, sauf en certaines zones, où les cellules présentent un aspect un peu granuleux. On distingue quelques phénomènes de states vasculaires.

Rein : Lésions plus accusées. Les glomérules sont relativement respectés, ce sont les tubes contournés qui sont surtout atteints, présentant des lésions dégénératives du type des dégénérescences granuleuses.

Poumon : Semble également assez lésé. On note encore des phénomènes congestifs; mais des altérations insolites, survenues *post mortem*, gênent pour une lecture précise.

Résumé. — Ces intoxications digestives, à doses décroissantes et répétées, nous permettent de noter :

— *Au point de vue comportement :*

Au-dessous d'une certaine dose d'acétone, la répétition des ingestions semble avoir peu d'effet toxique sur le cobaye.

Notre cobaye n° 69 a, en effet, survécu à des doses de 1 g. 60 d'acétone par kilo de poids, répétées chaque jour pendant un mois, alors que le cobaye n° 1 a succombé à des doses de 2 g. 20, répétées seulement 7 ou 8 jours.

Nous pouvons également constater que certaines espèces animales sont plus sensibles que d'autres à l'action répétée de l'acétone.

Il suffit, en effet, de 0 g. 920 d'acétone par kilo de poids

de lapin pour amener en 5 ou 6 jours la mort de cet animal, alors que le cobaye supporte, sans grand trouble apparent, des doses de 1 g. 60 répétées beaucoup plus longtemps.

Dans tous les cas, ces ingestions forcées d'acétone semblent très douloureuses pour nos animaux. Elles entraînent des troubles respiratoires importants et un certain état de dénutrition.

— *Au point de vue élimination urinaire :*

Les quelques examens pratiqués montrent, un certain temps après l'ingestion du toxique, le passage de corps cétoniques dans les urines.

— *Au point de vue hématologique :*

Nous pouvons observer chez le cobaye n° 69 une légère leucocytose avec éosinophilie comme dans les intoxications pulmonaires chroniques; malheureusement, le cobaye n° 1 ne confirme pas cette éosinophilie, et le lapin n° 4 même pas la leucocytose.

— *Au point de vue anatomo-pathologique :*

Macroscopiquement, nous noterons encore les lésions ulcéreuses de la muqueuse gastrique, très nette chez le lapin n° 4.

Microscopiquement, notre attention sera aussi attirée par les lésions dégénératives du foie, les altérations des tubes contournés du rein et les perturbations congestives des poumons.

C. — *VOIE CUTANÉE*

Nous passerons très rapidement sur l'action de l'acétone par voie cutanée. Nous l'avons étudiée chez nos animaux en leur faisant des frictions répétées sur une partie du corps préalablement rasée, mais nous avons également eu l'occasion de voir, dans une usine de chaussures de la région, des ouvrières ayant fréquemment les mains au contact de l'acétone, et, par suite, de juger sur le vif ce qui pouvait se passer.

Le travail de ces ouvrières consistait, en effet, à tremper dans un bain d'acétone de petites pièces de tissus cellulosiques pour les ramollir, et les placer ensuite, entre deux épaisseurs de cuir, au bout des souliers. Ces pièces cellulosiques ainsi imprégnées deviennent malléables; mais en évaporant leur acétone, elles durcissent et confèrent, de façon durable, la forme voulue au bout du soulier.

1° Action locale.

a) *Application unique d'acétone sur la peau.* — L'application d'acétone sur la peau, comme nous l'avons jugé sur nous-même, donne une sensation de froid local, un peu analogue à celle que produit l'éther. Le produit se vaporise très vite, et la peau blanchit un court moment au point d'application, mais reprend très vite son aspect normal.

b) *Applications répétées.* — Le contact répété de l'acétone sur la peau amène un certain état de sécheresse et de rugosité favorisant peut-être les gerçures, mais jamais de dermites, ni d'eczéma. Les ouvrières que nous avons interrogées nous ont d'ailleurs dit qu'en enduisant leur peau avec quelques corps gras, leurs mains gardaient toute leur souplesse et leur agilité.

2° Action générale.

Nous ne parlerons pas d'action générale de l'acétone par voie cutanée. Celle-ci se vaporise trop facilement, et il est impossible d'empêcher que l'animal expérimenté n'inhale des vapeurs du toxique. Nous avons alors des manifestations analogues à celles observées dans des intoxications par voie respiratoire, et déjà examinées dans les chapitres précédents.

IV

COMMENTAIRES ET DISCUSSION DES RESULTATS

Avant d'apporter des conclusions définitives, nous croyons bon de prendre isolément chacun des principaux résultats trouvés au cours de nos expériences, pour les commenter et discuter leur valeur respective.

— *Au point de vue comportement des animaux :*

La première impression qui se dégage de nos expériences, c'est l'idée de toxicité de l'acétone. En effet, aussi bien par voie pulmonaire que par voie digestive, nous avons pu, par une seule administration d'acétone, déterminer un syndrome toxique aigu aboutissant à la mort des animaux sur lesquels nous avons expérimenté. C'est là, pour nous, un résultat capital. Malheureusement, il ne va pas sans heurter les opinions classiques jusque-là existantes. Pour Kohn-Abrest, en effet, un cobaye placé pendant 1 heure dans une atmosphère contenant 0 g. 590 d'acétone par litre d'air ne présente d'autre symptôme qu'une légère excitation des glandes lacrymales. Or, pour nous, qui avons fait des expériences sur le même animal et dans une atmosphère sensiblement analogue, nous avons bien également le catarrhe oculaire dans la première heure, mais en prolongeant un peu plus l'intoxication, nous aboutissons en 2 h. 30 à la mort de l'animal, et même mieux, chez le lapin, dans les mêmes conditions, nous observons une intoxication mortelle en moins de 1 h. 30. Par voie digestive, nos résultats sont aussi probants, puisque

2 g. 20 d'acétone par kilo de poids chez le cobaye, et seulement 1 g. 60 chez le lapin, amènent la mort.

En dehors de nos constatations expérimentales, nous retrouvons d'ailleurs, dans la clinique, chez Lelong et ses collaborateurs, ainsi que chez Elliot, des cas d'intoxications acétoniques, non point mortels c'est vrai, mais cependant très graves.

Nous pensons donc fermement que l'acétone est un produit toxique. Evidemment, nous ne croyons pas pour cela que l'acétone soit un toxique puissant, il en faut assurément des doses assez importantes pour amener la mort, et pratiquement, ces doses léthales ne doivent pas se rencontrer souvent. Mais nous avons aussi pu remarquer que, même à dose non mortelle pour une seule intoxication mais répétée, outre un état de dénutrition, des accidents sérieux pouvaient être enregistrés, avec encore parfois la mort comme conséquence. Nous touchons là au chapitre des intoxications discontinues et répétées, dont nous allons maintenant dire quelques mots.

De ces intoxications dites prolongées, nous tirons la conclusion qu'il faut répéter les intoxications avec des doses suffisantes d'acétone, pour amener des manifestations toxiques notables. C'est ainsi que par voie pulmonaire, au-dessous de 0 g. 264 par litre d'air, nous avons beau faire des inhalations répétées de 1 heure, nous n'obtenons pas d'accidents toxiques importants chez le cobaye ni le lapin, alors qu'avec des doses de 0 g. 426, les troubles sont tels qu'ils conduisent à la mort de l'animal expérimenté en moins de 1 mois. C'est encore ainsi que, par voie gastrique, un cobaye résiste très bien à des ingestions successives de 1 g. 60 par kilo de poids, alors qu'un même cobaye meurt après 6 ingestions de 2 g. 20. Comme le dit Valdiguié dans sa thèse de Toulouse de 1934 sur *Le métabolisme des corps cétoniques*, pour être toxique, la quantité d'acétone administrée doit

être suffisante pour déborder le pouvoir d'oxydation complète de l'organisme.

Influence de l'intoxication acétonique sur l'élimination urinaire. — Cette oxydation complète des corps cétoniques conduit à la formation de CO^2 et H^2O. C'est le foie (fonction cétolytique) qui est surtout chargé de cette destruction des corps cétoniques. Quand le pouvoir oxydant de l'organisme est dépassé, l'acétone est alors éliminée telle quelle par le poumon et le rein. C'est ce qui explique qu'au cours de nos expériences, nous trouvions, dans les heures qui suivent chaque intoxication, la présence d'acétone dans les urines. Valdiguié, qui a assez bien étudié les urines au cours d'injections intraveineuses d'acétone chez le lapin, déclare avoir observé cette élimination d'acétone dans les minutes qui suivent l'injection. « La concentration d'acétone dans les urines, dit-il, est maximum 6 heures après l'injection, puis décroît et revient normale au bout de 40 heures. » Pour nous, qui n'avons pas spécialement étudié l'élimination urinaire, nous avons fait cependant des constatations sensiblement analogues. Le fait que nos réactions de Lieben ne soient pas franchement positives immédiatement après nos intoxications tient sûrement aux voies d'introduction différentes du toxique, l'acétone, chez nous, devant mettre un certain temps pour passer du poumon ou de l'estomac dans le sang.

Ce qui nous a semblé un peu bizarre, c'est de trouver, en même temps qu'une réaction de Lieben positive, c'est-à-dire symptomatique d'acétone, une réaction de Gérhardt, caractérisant plutôt l'acide acétyl-acétique, également positive. Là encore, c'est Valdiguié qui nous explique le phénomène. Lui aussi avait déjà remarqué qu'après ses injections d'acétone, il trouvait de l'acide β-hydroxibutyrique dans les urines, et il explique : « Sans pouvoir démontrer une transformation réversible de l'acétone en corps cétogènes, nous pensons que l'énorme inondation de l'organisme, réalisée par l'injection

massive d'acétone, dévie et arrête au stade β-hydroxibutyrique le métabolisme normal des acides gras. » Sans doute est-ce un phénomène analogue qui joue dans nos expériences.

Influence de l'intoxication acétonique sur la numération et la formule sanguine. — Par analogie avec d'autres intoxications professionnelles, qui donnent des manifestations hématologiques, nous avons été amené à étudier chez nos animaux la numération et la formule sanguine au cours des intoxications prolongées. Au début de nos expériences sur le cobaye, nous avons été frappé, comme en témoignent les tableaux des n^{os} 73, 71 et 67, par une augmentation de la leucocytose avec réaction éosinophile assez nette. De là à en tirer un moyen de diagnostic facile d'intoxication acétonique, il n'y avait qu'un pas. Hélas ! ces manifestations hématologiques ne devaient pas toujours s'avérer aussi évidentes chez tous nos animaux. Certains lapins notamment n'ont jamais présenté d'éosinophilie bien nette, ni même parfois de leucocytose. D'ailleurs, nos résultats diffèrent un peu de ceux avancés par K. Seki dans *The Orient Journal diseases infants* de janvier 1936, où il a étudié la toxicité de l'acétone et son influence sur l'hémogramme. Ce dernier déclare avoir observé, au cours d'injections intraveineuses d'acétone chez le lapin, une augmentation des leucocytes, surtout des polynucléaires neutrophiles, et constate que cette leucocytose augmente avec la répétition des intoxications. En outre, il note une anémie notable. D'anémie (?) nous n'en avons pas constaté. Nous avons bien noté de la leucocytose, mais avec éosinophilie et non avec neutrophilie. C'est donc sous toute réserve que, dans nos conclusions, nous mentionnerons ces réactions leucocytaires avec éosinophilie.

— *Au point de vue anatomo-pathologique :*

Au point de vue anatomo-pathologique, nous serons plus catégorique. D'abord, parce que nos examens microscopiques ont été contrôlés par des personnes autorisées, telles que

M. le Docteur Baudrimont et M. le Professeur de Grailly, ensuite parce que les lésions macroscopiques observées par nous sont tellement évidentes qu'elles ne semblent pas discutables.

Macroscopiquement, en effet, nous avons été particulièrement frappé par ces ulcérations de la muqueuse gastrique, que nous avons découvertes fortuitement, et que nous retrouvons chez tous nos animaux soumis à des intoxications digestives, ainsi que chez tous ceux intoxiqués de façon prolongée par voie respiratoire. Nous ne saurions en expliquer la pathogénie, mais il est un fait, c'est qu'elles existent. Ce sont de petites pertes de substances, plus ou moins étendues, à bords taillés à pic, entourées souvent d'une zone hémorragique, de siège variable sur la muqueuse gastrique, mais jamais perforantes. Bien qu'assez paradoxale comme constatation, nous ne pensons pas être novateur, puisque, dans son observation du nourrisson qui avait absorbé de l'acétone, Lelong et ses collaborateurs parlent « d'altérations insolites de l'estomac, avec rigidité de la région centrale et incontinence pylorique », cependant qu'Elliot lui-même, dans son cas d'intoxication respiratoire par vapeurs d'acétone s'échappant d'un plâtre synthétique de jambe, signale des vomissements couleur café contenant du sang, et parle de lésions œsophagiennes qui n'étaient peut-être que des lésions gastriques. Avons-nous alors objectivé par l'expérience des lésions déjà pressenties par les cliniciens ? C'est bien possible !

— *Au point de vue microscopique :*

Nous mentionnerons en premier lieu les altérations pulmonaires consistant, dans presque tous les cas aigus ou chroniques, et aussi bien par voie digestive que respiratoire, en lésions d'emphysème, avec atélectasie et infiltration cellulaire des parois alvéolaires. Quand on administre l'acétone par voie respiratoire, ces lésions s'expliquent facilement, car les vapeurs irritantes d'acétone se trouvent directement

au contact du parenchyme pulmonaire. Mais quand on l'administre par voie digestive, il peut sembler étonnant d'observer le même phénomène. Il faut se rappeler alors que les poumons sont avec le rein le principal organe d'élimination de l'acétone, et l'on comprend alors que cette élimination intempestive ne doit pas se faire sans léser plus ou moins le parenchyme pulmonaire. D'ailleurs, cliniquement, les troubles respiratoires observés chez nos animaux cadrent bien avec les lésions anatomo-pathologiques enregistrées.

Après ces lésions pulmonaires, nous citerons les altérations hépatiques. Ces altérations du foie frappent surtout la cellule hépatique en donnant des lésions de dégénérescence, et bouleversent un peu l'architecture du lobule. Nous les avons observées avec quelques variantes, et plus ou moins accusées au cours de toutes nos intoxications. Valdiguié, qui a bien étudié ces lésions chez le lapin, déclare : « Les lésions hépatiques sont absolument de règle, extrêmement importantes, diffuses et atteignant tout l'organe, intéressant essentiellement le parenchyme; ce sont des lésions de dégénérescence graisseuse d'un type un peu particulier, aussi bien chez l'homme que chez l'animal. » Dans nos expériences, nous ne pouvons affirmer qu'il s'agisse de dégénérescence graisseuse, car nous n'avons fait que des colorations à l'hématéine-éosine, mais nous avons nettement observé le phénomène dégénératif.

Pour terminer, nous signalerons également l'atteinte discrète du rein au niveau des tubes contournés, lésion qui avait déjà été observée.

On pourrait également nous demander comment se répartit l'acétone dans l'organisme au cours d'une intoxication. Cette étude a été très bien faite encore par Paul Valdiguié. D'après lui, l'acétone passe d'abord dans le sang, qui lui sert de véhicule à travers tout l'organisme. De là, elle se fixerait ensuite avec élection, d'abord sur le cerveau et le liquide céphalo-rachidien, puis, par ordre décroissant, sur

la rate, le foie, le pancréas, les reins, les poumons, les muscles et le cœur. Nous n'épiloguerons pas longuement sur cette répartition de l'acétone dans les différents organes. Les procédés de dosage sont délicats, et les auteurs ne sont pas tous d'accord. Remarquons seulement que cette électivité de l'acétone pour les centres nerveux pourrait, dans une certaine mesure, expliquer les troubles de l'équilibre et l'état de torpeur que nous constatons chez nos animaux d'expérience.

CONCLUSIONS

Les expériences que nous avons réalisées chez le cobaye et le lapin nous permettent d'apporter les conclusions suivantes :

I. — Qu'elle soit administrée par voie respiratoire ou digestive, l'acétone nous apparaît comme ayant un pouvoir toxique évident.

1° *Intoxication par voie respiratoire :*

a) Des atmosphères saturées de vapeurs d'acétone (soit 0 g. 592 par litre d'air) amènent la mort d'un cobaye en 2 h. 30, et celle d'un lapin en 1 h. 30.

Le syndrome toxique aigu est caractérisé chez nos animaux par du catarrhe des muqueuses oculaires et respiratoires, par de la dyspnée, des troubles de l'équilibre et un état de torpeur profond précédant la mort.

b) Dans des atmosphères moins concentrées ou lorsque les expositions en atmosphère saturée sont plus courtes, il faut répéter les intoxications pour obtenir la mort des animaux. Il semble, d'ailleurs, exister une concentration-limite et une durée d'exposition minima, au-dessous desquelles la mort ne survient plus et où les manifestations toxiques paraissent négligeables.

2° *Intoxication par voie gastrique :*

a) Nous pouvons affirmer qu'une seule dose d'acétone de 2 g. 20 par kilo de poids pour un cobaye et 1 g. 80 pour un lapin est suffisante pour amener la mort de ces animaux en moins de 3 jours.

Le syndrome observé est caractérisé par un état doulou-

reux de l'animal après l'ingestion forcée du toxique, et par des troubles respiratoires qui vont croissant jusqu'à sa mort.

b) A doses plus faibles, il faut, là aussi, répéter les intoxications pour amener la mort des mêmes animaux, et en dessous d'une certaine dose, il ne semble pas y avoir d'accident toxique. C'est ainsi qu'avec des doses inférieures à 1 g. 20 par kilo de poids, nous avons observé un cobaye qui a résisté pendant un mois à des ingestions quotidiennes d'acétone et que nous avons sacrifié apparemment en bonne santé.

II. — Administrée par voie cutanée, l'acétone ne semble pas avoir d'action générale importante, comparativement aux deux autres modes d'intoxication. Localement, le contact répété de l'acétone avec la peau ne donne qu'un état de sécheresse et de rugosité de l'épiderme, mais on n'observe jamais de dermites ni de lésions eczématiformes.

III. — Les intoxications aussi bien digestives que respiratoires se traduisent par :

1° Un passage de corps cétoniques dans les urines pendant les heures qui suivent chaque intoxication.

2° Par des altérations hématologiques fréquentes, mais non constantes, consistant en une légère leucocytose avec éosinophilie au cours des intoxications prolongées.

Ces manifestations hématologiques sont surtout nettes chez le cobaye, où nous les avons notées avec un ensemble impressionnant, mais plus rares chez le lapin, qui semble, à ce point de vue, se comporter d'une façon différente.

3° Enfin, par les lésions anatomo-pathologiques suivantes :

a) Macroscopiquement : Lésions ulcéreuses de la muqueuse gastrique au cours des intoxications respiratoires répétées et de toutes les intoxications digestives aiguës ou prolongées.

b) Microscopiquement : Au niveau des poumons. Lésions constantes, chez tous nos animaux, de congestion, emphy-

sème, atélectasie, épaississement et infiltration des cloisons interalvéolaires; des lésions de sclérose pulmonaire ont même été observées chez un de nos cobayes.

Au niveau du foie : Bouleversement des travées de Remak. Fréquence des lésions de dégénérescence, dont la nature graisseuse reste à élucider.

Au niveau du rein : Minimum de lésions glomérulaires et altérations plus importantes des tubes contournés.

IV. — *Au point de vue pratique :* Le résultat de ces recherches nous montre qu'il ne faut pas considérer l'acétone comme une substance absolument inoffensive. Si les accidents aigus ne peuvent être souvent envisagés dans l'industrie, il y a lieu, par contre, de redouter des accidents d'intoxication subaiguë ou chronique s'accompagnant de troubles organiques encore mal définis. Sans condamner l'emploi de l'acétone, il semble prudent de conseiller, au cours de son utilisation, les mêmes précautions que celles qui sont prises vis-à-vis d'autres solvants réputés plus toxiques.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et, s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes, et, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu : *Le Doyen,*
R. DUPÉRIÉ.

Vu, bon a imprimer :
Le Président,
DERVILLÉE.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 4 octobre 1947.
Le Recteur de l'Académie,
A. MARCHAUD.

BIBLIOGRAPHIE

Benard (H.) et Herbain. — Intoxication acétonique de la souris par voie respiratoire : absence d'action de l'insuline. *C. R. de la Soc. de biol.*, 22 avril 1944.

Di Prisco (L.). — Acetone toxicology : Histopathologie lesions in guinea-pigs. *Folio. med.*, 22, 880-890, oct. 1936.

Elliot (R.-B.). — Empoisonnement aigu à l'acétone provenant d'un plâtre synthétique utilisé pour plâtrer une jambe. *The Journal of the Amer. Med. Assoc.*, Chicago, 130, n° 17, 27 avril 1946, p. 1222-1223.

Fabre. — Leçons de toxicologie. Hermann, Paris, 1943.

Kohn-Abrest. — Traité de chimie toxicologique. Doint, édit., Paris, 1924, p. 433-434.

Lelong (M.), Joseph (R.), Aboulenc (Mlle) et Cortial (P.). — Intoxication d'un nourrisson par ingestion d'acétone. Soc. de péd., 23 juin 1945; *Presse médicale*, n° 36, 8 sept. 1945, p. 482.

Sack (G.). — Ein fall von gewerblicher-azetonvergeftung. Freiburg, 1940.

Seki (K.). — Toxicity of acetone and its influence upon blood figure as well as blood sugar. *Orient J. dis. enfants*, 19, 1er-2 janv. 1936.

Valdiguié (Paul). — Contribution à l'étude du métabolisme des corps cétoniques. Thèse Toulouse, 1933-1934.

Weill (G.). — Troubles oculaires graves par inhalation d'acétone impure. XLVIIe Congrès de la Soc. franç. d'ophtalmol. Paris, 14 mai 1934.

Dépôt légal effectué en 1947 (4e trimestre).

24475 — Imprimeries Delmas, Bordeaux (31.0192). — 1947.